

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MICTONORM® SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 40.92 mg propiverine eşdeğer 45 mg propiverin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 8.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sürekli salımlı sert jelatin kapsül

Beyaz ya da beyazımsı pelletler içeren, turuncu renkte sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MICTONORM SR, aşırı aktif mesane veya omurilik yaralanmalarına bağlı nörojenik detrüör aşırı aktivitesi (detrüör hiperrefleksi) olan hastalarda, ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma ve/veya idrar tutamama problemlerinin semptomatik tedavisinde, endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen günlük dozlar aşağıdaki gibidir:

Yetişkinler: Günde bir kez bir kapsül (= 45 mg propiverin hidroklorür)

Standart bir tedavi için, günde bir kez bir tane sürekli salımlı kapsül 30 mg veya günde iki kez bir tane 15 mg propiverin tableti önerilir; bu durum günde üç kez bir tane 15 mg tablete çıkarılabilir. Bazı hastalar, günde 15 mg'lık dozaja yanıt verebilir.

Günde üç kez 15 mg propiverin tabletin endike olduğu hastalarda; günde üç kez 15 mg tablet rejimi, günde bir kez MICTONORM SR 45 mg kapsülle değiştirilebilir.

Günlük maksimum doz, günlük bir tane MICTONORM SR 45 mg'dır.

Metimazolle kombine halde CYP 3A4'ün potent inhibitörleri olan ilaçlarla eşzamanlı

tedavi alan hastalar

Potent CYP 3A4/5 inhibitörleriyle metimazol gibi potent FMO inhibitörlerini kombine kullanan hastalarda, tedavi 15 mg/ gün dozu ile başlamalıdır. Doz, daha yüksek bir doza yükseltilebilir. Ancak dikkatli kullanılmalıdır ve klinisyenler, hastaları yan etkiler açısından dikkatlice izlemelidir (bkz. bölüm 4.4, 4.5, 5.2).

Uygulama sıklığı ve süresi

Günlük bir tane MICTONORM SR Kapsüldür.

Uygulama şekli

Kapsüller oral kullanım içindir. Kapsülleri kırmayınız veya çiğnemeyiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Bu hasta grubunun tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.), propiverinin maksimum günlük dozu 30 mg'dır. Bu nedenle, MICTONORM SR 45mg kapsüllerin ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir; ancak dikkatli kullanılmalıdır. Orta ve ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise yeterli veri bulunmadığından, MICTONORM SR 45 mg kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Yeterli veri olmadığından propiverin çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Bu yaş grubunda doz ayarlaması gerekmemektedir. Doz yetişkinlerde olduğu gibidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

MICTONORM SR,

- Etkin madde propiverine veya kapsül bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,
- Bağırsak tıkanması
- Üriner retansiyon oluşturabilecek önemli derecede mesane çıkış obstrüksiyonu
- Miyastenia gravis
- İntestinal atoni
- Ciddi ülseratif kolit
- Toksik megakolon

- Kontrol edilememiş kapalı açılı glokom
- Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği
- Taşıartimide, kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Propiverin, otonomik nöropati, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Propiverin uygulamasını takiben aşağıda yer alan hastalıkların semptomları ağırlaşabilir;

- Ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA Evre IV)
- Prostat hipertrofisi
- Reflü özofajiti olan hastalarda hiatus hernisi(fıtık)
- Kardiyak aritmi
- Taşikardi

Diğer antikolinerjik ilaçlarda olduğu gibi propiverin de midriyazise neden olabilir. Bu nedenle, propiverinin, ön kamaradaki açının darlaşabileceği yetişkinlerdeki akut kapalı açılı glokom başlatma riski artabilmektedir.

Propiverin ile tedaviye başlamadan önce, böbrek hastalığına ya da konjestif kalp yetmezliğine bağlı pollaküri ve noktüri ve ayrıca organik mesane hastalıkları (örn: idrar yolu enfeksiyonları, malignite) tedavi edilmelidir.

Metimazol ile birlikte CYP 3A42'ün güçlü inhibitörlerini alan hastalarda, propiverin ile tedaviye başlandığında, hastalar dikkatle izlenmelidirler.

Yiyeceklerin klinik olarak propiverinin farmakokinetiği üzerine etkisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2). Buna bağlı olarak, yiyeceklerle propiverin alımına ilişkin özel bir öneri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetersizliği veya glukoz galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar, bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trisiklik antidepresanlar (örn: imipramin), trankilizanlar (örn: benzodiazepinler), antikolinerjikler (sistemik uygulandığında), amantadin, nöroleptikler (örn: fenotiyazinler) ve beta-adrenoseptör agonistler (beta-sempatomimetikler) ile birlikte kullanıldığında, propiverinin etkisi artar. Kolinerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, propiverinin etkisi azalır. İzoniazid ile tedavi edilen hastalara propiverin

uygulandığında, kan basıncında azalma görülür. Propiverin, metoklopramid gibi prokinetiklerin etkisini azaltabilir.

Propiverin ve sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) ile metabolize olan diğer ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşimler görülür. Bununla beraber, propiverinin etkileri klasik enzim inhibitörleriyle (örn: ketokonazol ya da greyfurt suyu) karşılaştırıldığında az olduğundan, bu tip ilaçların konsantrasyonlarında çok belirgin artış beklenmemektedir. Propiverin, sitokrom P450 3A4'ün zayıf bir inhibitörü olarak düşünülebilir. Eş zamanlı olarak, azol antifungalleri (örn: ketokonazol, itraconazol) ya da makrolid antibiyotikler (örn: eritromisin, klaritromisin) gibi güçlü CYP 3A4 inhibitörlerini alan hastalar üzerinde farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Gebelik dönemi

Hamilelerde MICTONORM SR kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk durumu bilinmemektedir.

Laktasyon

MICTONORM SR süte geçmektedir. Yeni doğanlar üzerindeki risk göz ardı edilemez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarla yapılan toksikolojik çalışmalarda erkek ve dişi fertilitede ve üreme davranışında olumsuz etki gözlenmemiştir.

Gebelik sırasında MICTONORM SR kullanımı önerilmemektedir ve emzirme boyunca kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Araç ve makine kullanımı kabiliyeti üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

MICTONORM SR ile tedavi edilen hastalarda bulanık görme ve uyuşukluk hali gelişebilir. Bu makine ya da motorlu araç kullanımı ya da tehlikeli işlerde çalışılması gibi mental dikkat gerektiren aktivitelerin yapılma kabiliyetini etkileyebilir.

Sedatif ilaçlar, propiverin hidroklorür kullanımına bağlı uyuşukluk durumunu artırıcı etki gösterirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Propiverin ile ilişkili olası istenmeyen yan etkilerin sıklık sıralaması aşağıdadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Psikiyatrik hastalıkları

Çok seyrek: Huzursuzluk, konfüzyon

Bilinmiyor: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, titreme, tat alma duyusunda değişiklikler

Göz hastalıkları

Yaygın: Anormal akomodasyon, akomodasyon güçlükleri, görüş anormallikleri

Kardiyak bozukluklar

Çok seyrek: Çarpıntı

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Kızarıklık, uyuşukluk hali ile birlikte düşük kan basıncı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Ağızda kuruluk

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Aşırı duyarlılık (propiverine bağlı) veya hassasiyete(yardımcı maddelere bağlı) bağlı döküntü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

İstenmeyen etkilerin tümü geçicidir ve dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasından sonraki, en fazla 1–4 gün içinde kaybolur.

Uzun süreli tedavi esnasında, nadir vakalarda karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü değişiklikler görüldüğünden, karaciğer enzimleri izlenmelidir. Glokom geliştirme riski taşıyan hastalarda intraoküler basıncın da izlenmesi önerilmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında, rezidüel idrar hacmine özellikle dikkat edilmelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Muskarinik reseptör antagonisti olan propiverin hidroklorür ile doz aşımı, huzursuzluk, baş dönmesi, vertigo, konuşma ve görme bozuklukları, kas güçsüzlüğü gibi merkezi antikolinergik etkilere neden olabilir. Bunun yanı sıra, mukozada ciddi kuruluk, taşikardi ve üriner retansiyon da görülebilir.

Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Doz aşımı tedavisi için hasta kusturulmalı ya da yağlı tüp kullanılarak gastrik lavaj başlatılmalıdır. Gastrik lavaj uygulanan hastalarda mukoza kuruluğuna dikkat edilmelidir. Bunu takiben hastaya, atropin doz aşımı tedavisinde olduğu gibi yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla, 1.0 -2.0 mg (örn: fizostigmin) içeren semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Destekleyici tedavi gerektiğinde 5 mg'a kadar tekrarlanabilir.

450 mg propiverin hidroklorür almış 14 yaşındaki bir kız çocuğunda konfabulasyon bildirilmiştir. Hasta tamamen iyileşmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: G04BD06

Farmakoterapötik grup: Üriner Antispazmodik

Etki Mekanizması

Propiverin kalsiyumun içeri alımını inhibe eder ve muskulotropik spazmolize neden olan mesane düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyumun modülasyonunu engeller. Propiverin antikolinergik etkiye bağlı olarak pelvik sinirin efferent bağlantısını da inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Hayvan modellerinde propiverin hidroklorür, intravezikal basınçta doza bağlı azalma ve mesane kapasitesinde artışa neden olur. Bu etki, propiverinin ve ayrıca insan ve hayvan kaynaklı izole detrusor şeritlerde gösterilen üç aktif üriner metabolitinin, farmakolojik özelliklerinin toplamına dayanmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

MICTONORM SR 45 mg Kapsülün oral olarak uygulanmasından sonra; propiverin, 9 – 10 saat maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşıldıktan sonra gastrointestinal kanaldan absorblanmaktadır. MICTONORM SR 45 mg Kapsülün ortalama mutlak biyoyararlanımı 59.5 ± 23.3 'tür ($AUC_{0-\infty}$ (p.o.) / $AUC_{0-\infty}$ (i.v.) için aritmetik ortalama değeri $\pm$ SD).

Yiyecekler, propiverinin farmakokinetiğini etkilemez.

Yemeklerden sonraki biyoyararlanım, açlık koşullarıyla karşılaştırıldığında %99'dur.

Sürekli salımlı kapsülün uygulanması, uygulamadan sonraki 9.5 saat içinde propiverinin ortalama C_{max} değerinin yaklaşık 70 ng/ml'ye ulaşmasını sağlar.

Dağılım:

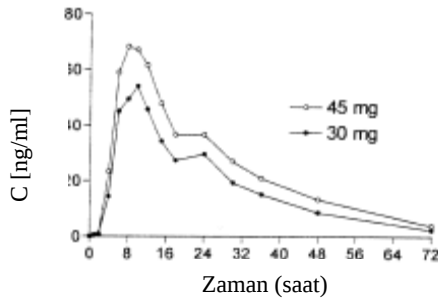
Uygulamayı takiben, dört ila beş gün sonra, kararlı duruma, tek doz uygulamasına göre daha yüksek konsantrasyonda ($C_{ortalama}=71$ ng/ml) ulaşılır.

Dağılım hacmi, intravenöz propiverin hidroklorür uygulanan 21 sağlıklı gönüllüde, 125 – 473 litre (ortalama 279 litre) olarak belirlenmiştir. Bu, propiverinin yüksek miktarlarda periferik kompartmanlara dağıldığını göstermektedir. Ana bileşen için plazma proteinlerine bağlanma % 90 -95 ve ana metabolit için yaklaşık % 60'dır.

10 sağlıklı gönüllüye MICTONORM® SR 30 mg Sürekli Salımlı Kapsül ve MICTONORM® SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül'ün tek doz uygulanmasının ardından farmakokinetik özellikleri (geometrik ortalama, $\pm$ SD, aralık)

Doz [mg]	30	45
$EAA_{0-\infty}$ [ng-h/ml]	1378 (903.2104)	1909 (1002.3639)
C_{maks} [ng/ml]	60.6 (41.5,88.6)	80.0 (41.8. 152.1)
$t_{1/2}$ [h]	14.2 (10.8, 18.6)	16.3 (13.9, 19.2)
t_{maks} [h]	9.9 ± 2.4	9.9 ± 2.4

10 sağlıklı gönüllüye MICTONORM® SR 30 mg Sürekli Salımlı Kapsül ve MICTONORM® SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül'ün tek doz uygulanmasının ardından propiverin plazma konsantrasyonları:

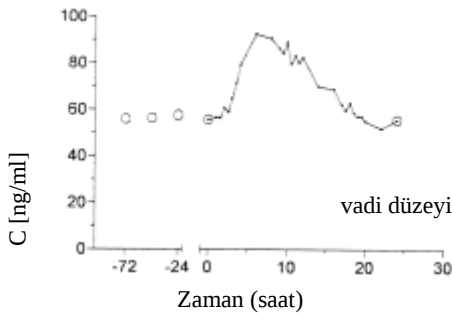


MICTONORM® SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül'ün 24 sağlıklı gönüllüye günde bir kez 7 gün süreyle çoklu-doz uygulamasının ardından propiverinin kararlı durum özellikleri:

	geometrik ortalama	aralık ya da $\pm$ SD
EAA _{0-24h} [ng.h/ml]	1711	1079, 2713
PTF [%]	109.4	81.2, 147.5
C _{ort} [ng/ml]	71	45.0, 113.0
C _{maks} [ng/ml]	105	71, 155
C _{min} [ng/ml]	29	20, 42
t _{1/2} [h]	20.4	12.8, 32.3
t _{maks} [h]	7.3	$\pm$ 2.5

PTF: vadi-tepe dalgalanması

MICTONORM® SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül'ün 24 sağlıklı gönüllüye günde bir kez 7 gün süreyle çoklu-doz şeklinde uygulanmasının ardından 7. gündeki propiverin plazma konsantrasyonu ve tedavi süresince en düşük seviyeleri:



Biyotransformasyon:

Propiverin, bağırsak ve karaciğer enzimleri tarafından büyük oranda metabolize edilir. Başlıca metabolik yol, Piperidil-N'in oksidasyonunu içerir. Piperidinil-N'in oksidasyonu, CYP 3A4 ve Flavin-monooksijenaz (FMO) 1 ve 3 ile yürütülür ve bu oksidasyonun sonucunda daha az etkili olan N-oksit oluşur. N-oksitin plazma konsantrasyonu ana metabolitinkinden fazladır. İdrarda dört metabolit belirlenmiştir; bu metabolitlerden üçü farmakolojik olarak aktiftir ve terapötik etkiye katkıda bulunabilir.

İn vitro, terapötik plazma konsantrasyonlarını 10- ila 100- kat aşan konsantrasyonlarda oluşan, gözlenebilir hafif bir CYP 3A4 ve CYP 2D6 inhibisyonu olur (bakınız bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere 30 mg ¹⁴C-propiverin hidroklorürün oral uygulananımını takiben, 12 gün içinde, radyoaktivitenin %60'ı idrarla ve %21'i dışkı ile atılmıştır. Oral dozun %1'den daha azı idrarda değişmeden atılmıştır. 30 mg'lık tek doz uygulamanın ardından ortalama toplam klerens 371 ml/dakika'dır (191-870 ml/dk).

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum

10–45 mg propiverin hidroklorürün oral uygulananımını takiben, propiverinin farmakokinetik parametreleri doza bağlı olarak doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan 12 hasta üzerindeki tek doz çalışmasından elde edilen verilere göre, ciddi böbrek yetmezliği, propiverin ve başlıca metaboliti olan propiverin-N-oksidin atılımını önemli ölçüde etkilememektedir. Ancak, ciddi böbrek yetmezliği olan haslarada(kreatinin klerensi <30) maksimum günlük doz 30 mg'dır. MICTONORM SR 45 mg kapsüller ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Karaciğer yağlanmasıyla ilgili olarak hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 12 hastanın kararlı durum farmakokinetikleri, 12 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Ciddi karaciğer yetmezliği ile ilişkili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik bilgi mevcut değildir.

Geriatrik hastalar

Kararlı durumda vadi plazma konsantrasyonları karşılaştırıldığında yaşlı hastalar (60–85 yaş; yaş ortalaması 68) ve genç sağlıklı gönüllüler arasında fark görülmemiştir. Ana ilacın metabolite oranı yaşlı hastalarda değişmeden kalmıştır. Bu durum propiverinin ana metaboliti olan propiverin-N-okside metabolik dönüşümünün yaşa bağlı ya da atılımı sınırlandırıcı bir aşama olmadığını göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İki memeli türünde, uzun süreli oral doz çalışmalarında, ana tedaviyle ilişkilendirilmiş etki, karaciğerdeki değişikliklerdir (karaciğer enzimlerinin artması dahil). Bu değişiklikler, karaciğer hipertrofisi ve yağ dejenerasyonu ile karakterizedir. Yağ dejenerasyonu, tedavinin sonlandırılmasına bağlı olarak, geri dönüşümlüdür.

Hayvan çalışmalarında, propiverin gebe dişilere yüksek dozlarda uygulandığında, yavrularda iskelet gelişiminde gerileme gözlenmiştir. Emziren memelilerde, propiverin hidroklorür, anne sütüne geçmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, mutajenik etki görülmemiştir. Fareler üzerinde yapılan karsinojenite çalışmasında, yüksek doz uygulanan erkek farelerde hepatoselüler adenoma ve karsinom riskinde artış görülmüştür. Sıçanlar üzerinde yapılan karsinojenite çalışmasında, yüksek doz alan erkek sıçanlarda hepatoselüler adenoma, böbrek adenomu ve mesane papillomu görülürken, dişi sıçanlarda yüksek doz seviyelerinde endometriyal stromal polipler artmıştır. Hem sıçanlarda hem de farelerdeki tümörler türe özgü olarak değerlendirilmiştir, bu nedenle bu verinin klinik önemi bulunmamaktadır.

Sıçanlarla yapılan toksikolojik çalışmalarda erkek ve dişi fertilité ve reproduktive davranışlarına olumsuz etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit (susuz)
Povidon
Laktoz monohidrat
Talk
Trietil sitrat
Magnezyum stearat
Metakrilik asit-metil metakrilat kopolimeri (1:1)
Metakrilik asit-metil metakrilat kopolimeri (1:2)
Amonyometakrilat kopolimeri tip A
Amonyometakrilat kopolimeri tip B
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklayınız.
Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MICTONORM® SR 45 mg Sürekli Salımlı Kapsül, 30 kapsül içeren PVC/PVDC alüminyum folyo blisterlerde

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Doğan Araslı Cad. No:219
34510 Esenyurt İSTANBUL
Tel: 0 212 620 28 50
Faks: 0 212 596 20 65

8. RUHSAT NUMARASI

252/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.07.2013
Son yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

—:—:—